

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-136242

(43)Date of publication of application : 30.05.1995

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : 05-283707

(71)Applicant : UBE IND LTD

(22)Date of filing : 12.11.1993

(72)Inventor : KANEKO NORIAKI
IKEDA HIROYUKI
KUWABARA KUNIO
UNOU HIDEKI

(54) ARTIFICIAL BLOOD VESSEL

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the artificial blood vessel which has excellent safety and operability and is usable for operation without making any pretreatment at all by forming the artificial vessel obtd. by coating a woven fabric of polyester films with crosslinked gelatin to specific porosity and endotoxin quantity.

CONSTITUTION: The porosity of the artificial blood vessel obtd. by crosslinking coating the woven fabric consisting of the polyester fibers with the gelatin is specified to $\leq 10\text{ml/cm}^2\cdot\text{min.}120\text{mmHg}$ and the endotoxin quantity thereof to $\leq 100\text{pg/g}$. Further, the amt. of the gelatin to be used for crosslinking coating is confined to $\leq 5\text{wt.}\%$ of the total weight of the artificial blood vessel and/or the porosity of the woven fabric used as the base material is specified to a range from 20 to $200\text{ml/cm}^2\cdot\text{min.}120\text{mmHg}$. The artificial blood vessel is usable for operation without making any pretreatment before an operation at all, does not leak the blood and plasma during and after the operation and does not generate heat either. Further, the outflow of the peeled mater of the gel layer of the surface does not arise and there is no danger of inducing sclerosis and embolism in the peripheral tissues of the implanted section.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.09.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3141653

[Date of registration] 22.12.2000

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7 - 1 3 6 2 4 2

(43) 公開日 平成 7 年 (1995) 5 月 30 日

(51) Int. Cl. °

A61L 27/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

P

Q

S

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平 5 - 2 8 3 7 0 7

(22) 出願日 平成 5 年 (1993) 11 月 12 日

(71) 出願人 0 0 0 0 0 0 2 0 6

宇部興産株式会社

山口県宇部市西本町 1 丁目 12 番 32 号

(72) 発明者 金子 憲明

千葉県市原市五井南海岸 8 番の 1 宇部興
産株式会社千葉研究所内

(72) 発明者 池田 博之

千葉県市原市五井南海岸 8 番の 1 宇部興
産株式会社千葉研究所内

(72) 発明者 桑原 邦生

千葉県市原市五井南海岸 8 番の 1 宇部興
産株式会社千葉研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工血管

(57) 【要約】

【目的】 安全性、操作性に優れた人工血管を提供する。

【構成】 本発明は、ポリエステル繊維からなる織布にゼラチンを架橋コーティングした人工血管であって、その有孔度が $10 \text{ ml/cm}^2 \cdot \text{min} \cdot 120 \text{ mmHg}$ 以下、かつエンドトキシン量が 100 pg/g 以下であり、架橋コーティングするゼラチンの量が人工血管の全重量の 5 重量% 以下、並びに／又は基材として用いる織布の有孔度が $20 \sim 200 \text{ ml/cm}^2 \cdot \text{min} \cdot 120 \text{ mmHg}$ の範囲である人工血管に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリエステル繊維からなる織布にゼラチンを架橋コーティングした人工血管であって、その有孔度が $10\text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min} \cdot 120\text{mmHg}$ 以下、かつエンドトキシン量が $100\text{pg}/\text{g}$ 以下であることを特徴とする人工血管。

【請求項2】 架橋コーティングするゼラチンの量が人工血管の全重量の5重量%以下、および/又は基材として用いる織布の有孔度が $20 \sim 200\text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min} \cdot 120\text{mmHg}$ の範囲である請求項1記載の人工血管。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規な人工血管に関するものである。更に詳しく言えば、病変血管の代用を目的として生体の血管とつなぎあわせて移植される人工血管で、手術中の高度の安全性と優れた操作性を兼ね備えた、特に危険性の高い胸部大血管手術に適した人工血管に関する。

【0002】

【従来の技術】 1950年代後半以降、病変血管の機能を人工材料の管で置き換える「人工血管」が臨床で用いられている。すなわち、病変血管と置換もしくは病変部位を迂回して人の自己血管と縫い合わせて、その内部に血液を流すことにより、病変部位の末梢組織への血液循環を確保することが可能となった。今日、日本では年間約20,000人の患者が人工血管の移植により、大血管の破裂や閉塞などの治療を受け、その恩恵に浴している。

【0003】 この人工血管は体内に埋め込まれて、直接血液と接触して使用されるため、血液や周辺組織との生体適合性が良いことは勿論のこと、内径が7~8mmを越える大血管では常時 $100 \sim 200\text{mmHg}$ の血圧のもとで、1日10万回もの心臓の拍動による脈圧に晒されるため、これに耐えうる強度が必要となることに加えて、体内劣化の少ない材料であることが必須の条件である。

【0004】 従って、これらの条件を満たす素材としては、ポリエステル（ポリエチレンテレフタレート）繊維のメリヤス編又は平織りした布が用いられている。通常、体内での屈曲を防ぐ目的でクリンプと呼ばれる皺を付けたものが用いられている。この人工血管は、生体の血管と針付き糸で縫合連結される。術中の出血量を少なくすることは手術成績にとって極めて重要である。

【0005】 従って、一般にポリエステル繊維製の人工血管を使用する際には、ヘパリンなどの抗凝固剤を使用するので、何らの前処理なしに使用すると、人工血管壁からは血液や血漿の漏れが起る。これを防ぐために、プレクロッティングと呼ばれる前処理が行われてきた。この操作は、自己の血液を採って、人工血管を浸して血液を凝固させ、人工血管の繊維間の空隙を充たす操作を

数度繰り返すものである。この方法は、患者の血液を多量に消費すること、煩雑な操作で時間を要すること、更には、術後繊維間の凝血が、生体を持つ血栓溶解作用によって分解されて大出血を起こすことがある。

【0006】 そこで近年、自己血によるプレクロッティングに代わる方法として、血漿蛋白のアルブミンを塗布してオートクレーブにて湿熱処理を施して変性不溶化したのち乾燥する方法が多用されている。しかし、この方法はコストが高く、処理を経た人工血管が極めて固くなるために縫合性に難点がある。

【0007】 以上の背景をふまえて、前処理することなしに出血が起きない人工血管が最近用いられるようになった。この技術は、ポリカルボン酸やアルデヒド類で予め処理したゼラチンをコーティングする方法（特開昭61-135651号公報）及びヘキサメチレンジイソシアネートなどのジイソシアネートで架橋されたゼラチンを含浸する方法（特開昭62-258666号公報）等が開示されている。

【0008】 しかしながら、これら開示技術の人工血管においては、臨床使用が進むにつれて重要な問題点があることが明らかになってきた。すなわち、移植後に高率で患者に発熱を引き起こすこと、また術後の比較的早い時期に体内で出血や血漿の漏れが起ることである。これらのことは、体力の低下した術後の患者にとって、極めて負担が重く、また社会復帰までの時間に遅延、ひいては生命にかかわる重大な問題となり得る。また、コーティングした層が部分的に剥離・脱落する危険性がある。更に、体内で血圧に耐えられず徐々に拡張すること知られている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、従来の人工血管に比べて、優れた安全性、操作性を具備することを目的とし、術前の前処理を何ら行うことなく手術に供することができ、術中・術後の血液・血漿の漏れがなく、また発熱も起きず、ゲル層の剥離もなく、移植部位の末梢組織に梗塞を引き起こす危険性がなく、更に縫合操作性に優れた人工血管を提供するためになされたものである。

【0010】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、優れた人工血管を開発するために鋭意研究を重ねた結果、ポリエステル繊維の織布に架橋ゼラチンをコーティングした特定の有孔度、エンドトキシン量のもので、前記目的を達成できることを見出し、本発明をなすに至った。本発明は、ポリエステル繊維からなる織布にゼラチンを架橋コーティングした人工血管であって、その有孔度（有孔度とは、被検体 1cm^2 から1分間、 37°C で 120mmHg の差圧下で漏れる水の容積（ ml ）をいい、以後その単位は ml で示す。）が 10ml 以下、かつエンドトキシン量が $100\text{pg}/\text{g}$ 以下であることを特徴とする

人工血管に関し、さらには架橋コーティングするゼラチンの量が人工血管の全重量の5重量%（以後「重量%」は「%」で表す。）以下、および/又は基材として用いる織布の有孔度が20~200mlの範囲であることを特徴とする人工血管に関する。

【0011】以下本発明を詳細に説明する。本発明の人工血管においては、ポリエステル繊維を織った織布を基本素材（基材）とし、その有孔度が20~200ml、好ましくは30~100mlのものを選択する。最も典型的な例としては、例えば1デニール前後のポリエステル繊維を数十から数百本束ねたマルチフィラメント糸を平織りしたもの単独、もしくはこれに他の繊維を物理的に絡ませたものなどが挙げられる。

【0012】基材の有孔度が200mlを越えると、ゼラチン分解後に血漿が漏れる危険性が急に高くなる。また、200mlを越えると、製品の有孔度を目的とする値まで低下させるために必要なゼラチンの量が多くなり、その結果、生体内での過剰な異物反応の原因となったり、剥離脱落の危険性の増大、縫合時の操作性の低下が顕著となってしまふ。基材の有孔度が20ml未満では、織布の繊維の密度が高くなるために、縫合針の貫通性が著しく低下して、操作性が劣悪になる。また、風合いもごわごわした固いものになって、人工血管を反転したり曲げたりする複雑な手術技法には不適當になる。

【0013】物性面ではさらに、縫合糸の保持強度（人工血管の断端から1mmの位置に縫合糸を通して引張り試験を行うとき、人工血管の布がほつれて縫合糸が外れる強度）が体内での耐久性の尺度として重要である。基材の織布の有孔度が100ml以下で急に縫合糸の保持強度が高くなること、30ml以上では縫い易さ、柔軟性を高くすることが容易で、かつバラツキも少なくなることから、30ml以上100ml以下の基材を選択することが最も好ましい。

【0014】コーティングする材料にはゼラチンを使用する。このゼラチンは医療用のカプセルに用いられているような日本薬局方ゼラチン、もしくはそれ同等以上の品質のものをを用いる。このゼラチン中のエンドトキシン量は、極力少ないものをを用いることが好ましいが、具体的には400ng/g以下、好ましくは300ng/g以下のものを水溶液として用いることが、本発明の人工血管のエンドトキシン量を100pg/g以下、好ましくは70pg/g以下に保証するために必要である。

【0015】エンドトキシン量の測定法はリムラス試験法を採用した。すなわち、1gの試料を10mlのエンドトキシンプリー水で、室温にて72時間抽出した液を用いて、「日本薬局方12改正の一般試験法7. エンドトキシン試験」に記載された測定を行う方法である。

【0016】ゼラチンと類似する材料としてコラーゲンが知られており、これをゼラチンの代わりに用いることも可能であるが、水溶液の粘度がゼラチンに比べて高

く、少量で均一なコーティングをすることが困難なので、どうしても付着量が過大になる。また、エンドトキシンの含有量の少ないコラーゲンの入手が困難であり、精製も簡便な方法では難しい。

【0017】本発明では医療用ゼラチンの5%、好ましくは3%以下の水溶液をパイロジェンフリー水で調製したのち、これを孔径0.2μmのフィルターで濾過して使用する。この溶液に、前記織布に膜をつけたチューブを浸漬して繊維間にゼラチン水溶液を充填する。必要により、減圧してもよい。また、繊維表面での濡れ易さを改善するために、ゼラチンが析出しない範囲で水溶液にエタノールを加えてもよい。次にゼラチン溶液を付与したチューブを、例えば、2本のローラーの間を通過させるなどの方法で、過剰のゼラチンを取り除くとともに、表面全面に均一にコーティングする。

【0018】コーティング溶液のゼラチン濃度が5%以上になると、溶液の粘度が高く、コーティングに斑が出来易く、また最終的に得られる製品のゼラチン含有量が5%を越えて高くなり、剛直で操作性が劣悪で、かつゼラチンの剥離脱落が起こり易くなる。好ましくは3%以下がよい。0.5%未満では、得られるコーティング被膜の物性が脆弱になる。従って、コーティング溶液のゼラチン濃度は0.5~3.0%が最適範囲である。

【0019】溶液を含浸されたチューブは直ちに5℃以下0℃以上の雰囲気中に静置する。迅速に冷却させることにより、溶液は速やかにゲル化して固まる。5℃を越えるとゲル化するまでの間に、溶液が流動して不均一なコーティングとなってしまふ。0℃以下では凍結が起こるために、形成されたゲル層にピンホールが生じるため有孔度を低く維持できない。冷却ゲル化は、空気冷却で約1時間以内に完結するが、更に数時間延長して静置することが望ましい。この冷却ゲル化は、次の段階の架橋反応の際に、希薄なゼラチン水溶液が反応溶液に接触した際に溶解拡散して、コーティングにむらが出来たり不完全になるのを防ぐために不可欠である。

【0020】架橋は高濃度のアルデヒド、例えばグルタルアルデヒド、ホルムアルデヒドで迅速に処理する。さらに詳しくは、例えば、5~15%グルタルアルデヒド水溶液に浸して室温にて反応させた場合、不溶性のゲル架橋体を得るために要する時間は約30分間であるが、一般的には30~60分が適當である。架橋の際に冷却ゲルの収縮が起こるので、予めゲルにグリセリンを含ませておくといよい。また、グリセリンを含んだ冷却ゲルを架橋反応に先立ってアセトンに浸漬することによって、グリセリンをゲルに残したまま水分含量を減らすことができる。この方法によって、架橋時のゲルの収縮を一層抑制して均質なコーティング層を得ることができ、またアルデヒド処理は一回で充分である。架橋物の分解速度には固体差があるので、実質的にアミノ基がすべて消費されるまで架橋することが望ましい。

【0021】反応終了後、アルコールで架橋剤のアルデヒド、例えばグルタルアルデヒドを充分に洗浄除去して乾燥する。この際、乾燥収縮を防ぐためにグリセリンを保湿剤として含ませることが望ましい。乾燥後、滅菌操作を速やかに実施する。

【0022】このようにして得られた人工血管は、有孔度が10ml以下で、血液や血漿の漏れがなく、万一何らかの原因、例えば術中の操作などでコーティングの外表面の一部が損傷を受けた場合でも全く問題がない。また、血液や血漿の漏れが生じないにもかかわらず、ゼラチンの架橋物の層が薄く柔軟性に富み、かつ適切なポリエステル織布の物性とあいまって縫合針の通りもよい。更に上記の各処理を経る過程で、エンドトキシンは洗浄除去され、かつ高濃度の架橋剤によって失活することにより、製品からは術直後及び亜急性期に発熱を引き起こすこともない安全な人工血管が得られる。

【0023】

【発明の効果】本発明の人工血管は、従来のものに比べて優れた安全性と操作性を備えている。すなわち、術前の前処理を何ら行うことなく手術に供することが出来て、術中・術後の血液・血漿の漏れがなく、また発熱も起きない。また、表面のゲル層の剝離物が流出することなく、移植部位の末梢組織に梗塞を引き起こす危険性もない。縫合操作性も優れており、複雑な手術を短時間で完了するために有益である。

【0024】

【実施例】次に、実施例及び比較例によって本発明をさらに詳細に説明する。

【0025】実施例1

50デニール(72フィラメント)の飽和ポリエステル糸を平織りにてチューブを作製し、これに屈曲防止を目的とした細かな皺を全面に熱加工した。一般に、当業者は糸糸密度を変化させて経験的に所定有孔度を得るための条件を容易に定めることができる。日本薬局方ゼラチンの2%の水溶液を0.2 μ mのフィルターで濾過後、その濾液に有孔度25mlの原料チューブを室温でディッピングして1時間静置した。予めゼラチンを溶解して0.5%の水溶液(注射用蒸留水を使用)を調製し、エンドトキシン量を測定したところ、250ng/gゼラチンであった。次に、間隙が200 μ mになるように固定された2本のローラーの間を通過させることによって、過剰のゼラチン水溶液を除去した。速やかに、3℃の空気雰囲気にて冷却して2時間静置した。コーティングされたゼラチンが冷却によりゲル化したのを確認して、グルタルアルデヒド12.5%水溶液中に浸漬して室温にて1時間反応させた。反応終了後、エチルアルコールにて洗浄した。洗浄ではエチルアルコールを3回交換し、更に、最後にグリセリン10%を加えたエチルア

ルコールに浸漬した。乾燥後、直ちに滅菌(エチレンオキサイドガスを使用)して人工血管を得た。

【0026】得られた人工血管の有孔度は、1.3ml、エンドトキシンは検出されなかった。人工血管に含まれた架橋ゼラチンを6規定塩酸で加水分解して除去し、同一処理にて求めた飽和ポリエステル糸の減量を補正した結果、架橋ゼラチン担持量は、3.2%であった。この人工血管に縫合針を通したところ、コーティング前の織布と全く変化がなく、操作は容易であった。屈曲や鉗子で挟む操作を繰り返してもコーティングが剝離することはなかった。

【0027】実施例2

実施例1と同一方法によって、内径10mmの人工血管を、織布の有孔度100mlの原料チューブを用いて作製した。得られた人工血管の有孔度は1.8mlであり、エンドトキシンは検出されなかった。長さ8cmの試料を雑種成犬の大動脈に開胸下に置換した。この時、ヘパリンを投与してACTを300 \pm 50秒に維持するようにした。人工血管の管壁からの出血は観察されなかった。また縫合後に、意図的に鉗子操作を加えたが、出血は起きなかった。1カ月後に剖検したが、移植された人工血管の周囲に血腫は無かった。

【0028】実施例3

織布の有孔度が180mlの原料チューブを用いた以外は、実施例2と同様の操作をした。その結果、得られた人工血管の有孔度は4.5mlであり、エンドトキシンは検出されなかった。長さ8cmの試料を雑種成犬の大動脈に開胸下に置換した。この時、ヘパリンを投与してACTを300 \pm 50秒に維持するようにした。人工血管の管壁からの出血は観察されなかった。また縫合後に、意図的に鉗子操作を加えたが、出血は起きなかった。1カ月後に剖検したが、移植された人工血管の周囲に血腫は無かった。

【0029】比較例

工業用ゼラチンと注射用蒸留水を用いて0.5%水溶液を調製した。この溶液のエンドトキシン量を測定してゼラチン1g当たりに換算した値は、430ng/gであった。この溶液と有孔度230mlの織布からなる基材のチューブを用いて、実施例1と同一方法で人工血管を作製した。1gの試料を用いて日本薬局方のエンドトキシン試験を実施した結果は、125ng/gであった。本品を用いて日本薬局方の発熱性物質試験を実施した結果、発熱性陽性であった。得られた人工血管の有孔度は7.2mlであった。これを長さ8cmに切断して雑種成犬の大動脈に、実施例2と同様に移植し、3週間後に剖検したところ、移植した人工血管の周囲に血腫の形成が認められた。

フロントページの続き

(72)発明者 鵜納 英樹

千葉県市原市五井南海岸 8 番の 1 宇部興
産株式会社千葉研究所内